

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-083175
 (43)Date of publication of application : 26.04.1986

(51)Int. Cl.

C07D277/66
 A61K 31/425

(21)Application number : 59-187169
 (22)Date of filing : 06.09.1984

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD
 (72)Inventor : IWAO JUNICHI
 ISO TADASHI
 OOYA MASAYUKI

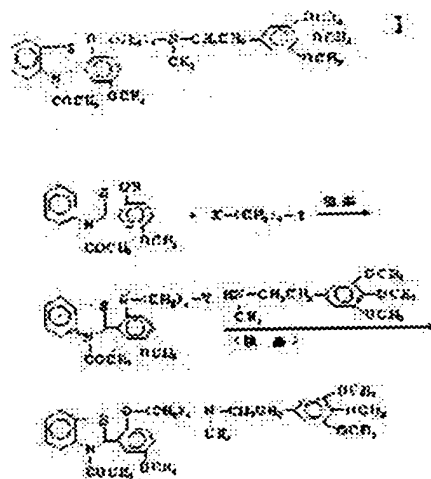
(54) BENZOTHAZOLINE DERIVATIVE, AND DRUG FOR CIRCULATORY ORGAN CONTAINING SAID DERIVATIVE AS MAIN COMPONENT

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: 3-Acetyl-2-[5-methoxy-2-[4-[N-methyl-N-(3,4,5-tri-methoxyphenyl) amino]butoxy]phenyl]benzothiazoline of formula I.

USE: It has hypotensive, thrombocyte coagulation-inhibiting and calcium antagonistic activities, and is useful as a drug effective to hypertension, thrombosis, stenocardia, arrhythmia, etc. It has especially excellent hypotensive activity and durable activity. It can be administered orally or parenterally.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared according to the reaction formula, e.g. by reacting 3-acetyl-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl) benzothiazoline with 1,4-dibromobutane in the presence of a base such as sodium hydroxide, and heating the reaction product in the presence of a base.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

earching PAJ

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-83175

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 277/66
A 61 K 31/425

識別記号

ABN

庁内整理番号

7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)4月26日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 ベンゾチアゾリン誘導体およびそれを主成分とする循環器官用薬剤

⑯ 特 願 昭59-187169

⑰ 出 願 昭59(1984)9月6日

| | | |
|---------|-----------|--------------------|
| ⑱ 発 明 者 | 岩 尾 順 一 | 宝塚市野上4の7の27 |
| ⑲ 発 明 者 | 磯 正 | 堺市丈六197-7 |
| ⑲ 発 明 者 | 大 矢 正 雪 | 茨木市山手台3丁目27番18号 |
| ⑳ 出 願 人 | 参天製薬株式会社 | 大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 |
| ㉑ 代 理 人 | 弁理士 滝川 敏雄 | |

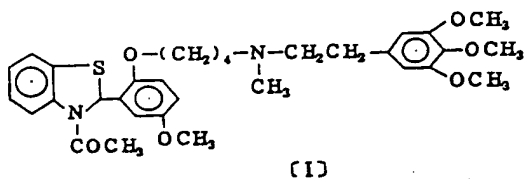
明 細 書

1. 発明の名称

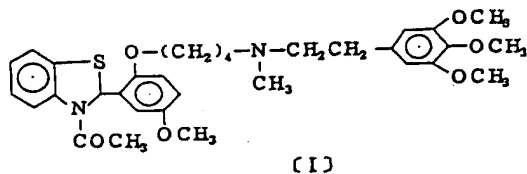
ベンゾチアゾリン誘導体およびそれを主成分とする循環器官用薬剤

2. 特許請求の範囲

(1) 式[I]で表わされる化合物およびその塩類。



(2) 式[I]で表わされる化合物またはその塩類を主成分とする循環器官用薬剤。



3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

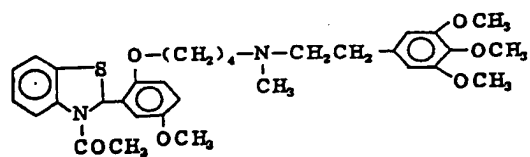
本発明化合物は降圧作用、血小板凝集阻害作用およびカルシウム拮抗作用を有し、循環器系疾患に有用である。

〔従来の技術および発明が解決しようとする問題点〕

循環器系疾患に有用なベンゾチアゾリン化合物に関する先行文献として、本発明者等の研究に係る特開昭58-46079号および特開昭59-67276号がある。これらの公開公報は本願化合物と非常に近似した数多くのベンゾチアゾリン化合物を開示している。それらの化合物は循環器系疾患に優れた効果を有するものの、効果の持続性等については改良の余地があつた。

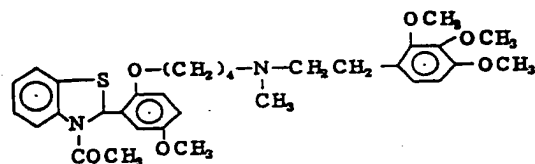
〔問題を解決するための手段および作用〕

本発明者等は、ベンゾチアゾリン化合物について数多くの誘導体を合成し、その効果について鋭意研究した結果、本発明化合物が特に優れた効果を有している事を見い出したもので、本発明は式[I]で表わされる化合物およびそれを主成分とする循環器官用薬剤に関する。



(I)

ベンゾチアゾリン誘導体は、その置換基の種類、置換基の位置等の差異により、全く異なる効果を発現する。前記公開公報記載化合物の内、本発明化合物と最も近似した化合物として下記構造を有するものが挙げられる(以下、化合物Aと略す)。



両者は構造上、メトキシ基の置換位置が相違しているにすぎない。しかしながら、後述する様に、両者の効果を比較すると、本発明化合物は化合物Aに比べて非常に優れた持続性を有する事が見い出された。本発明は持続性の優れた循環器官用薬

等の無機または有機塩基が挙げられる。溶媒、反応温度等には特に必要な条件はなく、塩基の種類等に応じて適宜選択することができる。

本発明化合物は医薬として許容される塩の形態にすることができる。塩の例として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シユウ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等がある。

本発明化合物には立体異性体が存在するが、それらはいずれも本発明に包含される。

本発明化合物は経口でも非経口でも投与することができる。剤型としては、錠剤、カプセル、顆粒、散剤、坐剤、注射剤等があげられる。投与量は症状、剤型等により決められるが、通常、1日1~5,000mg好ましくは10~1,000mgを1回又は数回に分けて投与する。

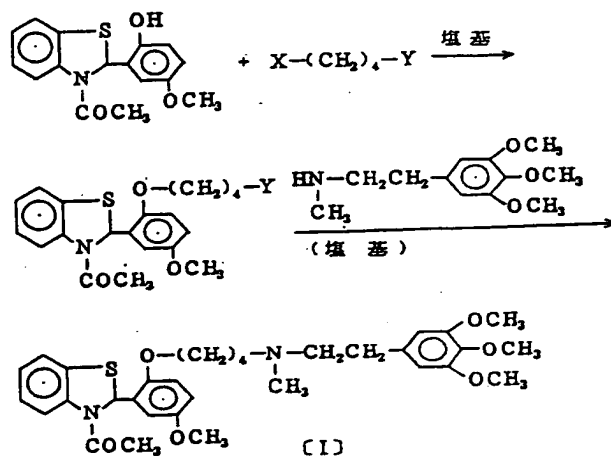
〔実施例〕

実施例1. (本発明化合物の製造法)

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[4-N-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシ

剤を提供するものである。

本発明化合物の製造方法の一例を下式に示す。



〔式中、XおよびYは同一かまたは異なつてハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基を示す。〕

上記反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアルコール、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン

フエネチル)アミノ]ブトキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン・塩酸塩の製造

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(30.1g)の無水DMF(50ml)溶液を、60%水酸化ナトリウム(4.4g)の無水DMF(15ml)懸濁液に氷冷、窒素雰囲気下滴下する。滴下終了後その温度で10分間攪拌し、1,4-ジブロモブタン(64.8g)を滴下する。50℃で1時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、エーテル抽出する。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し、3-アセチル-2-[2-(4-ブロモブトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン28.4g(収率65%)を得る。融点114.5~116℃

上で得た3-アセチル-2-[2-(4-ブロモブトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(28.4g)及びN-メチル-3,4,5-トリメトキシフエネチルアミン(22.0g)の

エタノール(60%)溶液に、トリエチルアミン(9.9g)を加え3時間加熱還流する。反応混合物を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を2規定塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水する。クロロホルムを減圧留去して標記化合物26.1g(収率65%)を得る。

融点187~188℃(メタノール-酢酸エチル)

IR(KBr, cm^{-1})

1669, 1590, 1498, 1458, 1418,

1380, 1235, 1213, 1121

NMR(CDCl_3 , δ)

1.70~2.55(4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),

2.23(3H, s, $-\text{COCH}_3$),

2.85(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{N}<\text{CH}_3$),

2.95~3.45(6H, m, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$),

3.61(3H, s, $-\text{OCH}_3$),

3.78(9H, s, $-\text{OCH}_3 \times 3$),

4.01(2H, br t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$).

製した。

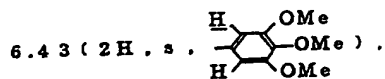
| | |
|--------|-------|
| 本発明化合物 | 5 時 |
| 乳糖 | 145 時 |
| 計 | 150 時 |

本発明化合物と乳糖の混合比を変える事により、本発明化合物の成分量が10時/カプセル、30時/カプセル、50時/カプセル、100時/カプセルのカプセル剤も調製した。

本発明化合物、乳糖およびバレイシヨデンブンを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース-Lのメタノール溶液を結合剤として用い、常法により下記顆粒剤を調製した。

| | |
|------------------|-------|
| 本発明化合物 | 50 時 |
| 乳糖 | 55 時 |
| バレイシヨデンブン | 20 時 |
| ヒドロキシプロピルセルロース-L | 5 時 |
| タルク | 微量 |
| 計 | 130 時 |

本発明化合物とマンニトールを混合し、ポリビニルピロリドン K-30 の水溶液を結合剤として



6.42~7.20(7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ およびアロマチックH),

7.50~8.16(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),

11.95~12.72(1H, br, HCl)

上記 NMR データにおいて、 $\text{C}_2\text{-H}$ および $\text{C}_4\text{-H}$ はベンゾチアゾリン環の2位および4位のプロトンを示し、アロマチックHは、帰属していない芳香族プロトンの総称である。

実施例2. (製剤例)

本発明化合物(塩酸塩を用いる。以下同じ。)と他の賦形剤を混合し、直接圧縮成形して下記錠剤を調製した。

| | |
|------------------|-------|
| 本発明化合物 | 10 時 |
| 結晶セルロース | 48 時 |
| 乳糖 | 35 時 |
| ヒドロキシプロピルセルロース-L | 4 時 |
| ステアリン酸マグネシウム | 3 時 |
| 計 | 100 時 |

本発明化合物と乳糖を用い下記カプセル剤を調

常法により顆粒状とし、これにコーティング剤(商品名:オイドラギットRL及び可塑剤としてトリアセチンを使用)を常法によりコーティングし、下記コーティング顆粒を調製した。

| | |
|----------------|--------|
| 本発明化合物 | 30 時 |
| マンニトール | 46.5 時 |
| ポリビニルピロリドンK-30 | 7 時 |
| オイドラギットRL | 15 時 |
| トリアセチン | 1.5 時 |
| 計 | 100 時 |

〔発明の効果〕

本発明化合物は優れた降圧作用、血小板凝集阻害作用およびカルシウム拮抗作用を有し、高血圧、血栓症、狭心症、不整脈等の循環器系疾患に有用である。特に、本発明化合物は優れた降圧効果の持続性を有する。

a) 降圧効果

自然発症高血圧ラット(SHR)を用い、in vivo における本発明化合物(3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[4-[N-メチル-N-(3-

4,5-トリメトキシフェネチル)アミノ]ブトキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン・塩酸塩、以下同じ。)の降圧効果を調べた。又、その効果の持続性を調べる為、降圧効果の経時的变化を検討した。

比較化合物として本発明化合物と非常に近似した構造を有する化合物A(3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[4-[N-メチル-N-(2,3,4-トリメトキシフェネチル)アミノ]ブトキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン・塩酸塩、以下同じ。)および公知薬剤塩酸ジルチアゼムを用いた。

(実験および結果)

動物は生後20~30週令(体重300~400g)の雄性SHRを用いた。ペントバルビタール麻酔(35mg/Kg, i.p.)下、動物の左大腿動脈内にヘパリンを満たしたポリエチレンカテーテルの一端を挿入し、他端を背部皮下を通して両肩甲骨間より露出固定した。一昼夜放置後、完全に麻酔から覚醒した動物の動脈カテーテルを圧トラン

された持続性を示している。

b) 血小板凝集阻害効果

マウスの肺栓塞モデルを用い、in vivo における本発明化合物および比較化合物として塩酸ジルチアゼムの血小板凝集阻害効果を調べた。

(実験および結果)

動物として雄性ddY系マウス(体重20~30g)を用いた。血小板凝集剤としてコラーゲン(シグマ社製, Type III)を用いた。肺栓塞モデルはコラーゲン溶液(コラーゲン30mgを0.5M酢酸2.5mlに溶解し, Tris buffer (pH 7.4) 7.5mlを加えて, 3mg/mlの濃度になる様調整した)をマウス尾静脈より約2秒間で急速に投与する事により惹起した。

コラーゲンの投与量は、コントロール群の生存率が10~20%になる様に設定(約30mg/Kg)した。薬物は0.5%トラガント水溶液に懸濁し、肺栓塞惹起3時間前に経口投与した。肺栓塞死抑制率を下記式に従って求め、その値より算出したID₅₀値で薬物の評価を行った。

スデューサーに接続して血圧を測定した。

薬物は0.5%トラガント水溶液に懸濁し、胃ゾンデにて強制的に経口投与した。薬物量はED₅₀(血圧を30mmHg下降させる用量)を求める実験では30mg/Kgおよび100mg/Kgを用い降圧効果の経時的变化を測定する実験では、30mg/Kgを用いた。動物数は一薬物につきED₅₀を求める実験では6~7匹、経時变化を測定する実験では3~4匹を用いた。表1に本発明化合物および比較化合物のED₅₀値を示した。

表 1.

| 化 合 物 | ED ₅₀ (mg/Kg) |
|----------|--------------------------|
| 本発明化合物 | 28 |
| 化合物A | 45 |
| 塩酸ジルチアゼム | 34 |

本発明化合物および比較化合物の降圧効果の経時的变化を第1図に示す。図中、——は本発明化合物、-----は化合物A、- - - -は塩酸ジルチアゼムの効果を示す。

本発明化合物は比較化合物に比べて、非常に優

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{薬物投与群の生存率(\%)} - \text{コントロール群の生存率(\%)}}{100 - \text{コントロール群の生存率(\%)}} \times 100$$

本発明化合物および塩酸ジルチアゼムのID₅₀値を表2に示す。

尚、用いた動物数は本発明化合物については48匹、塩酸ジルチアゼムについては8匹である。

表 2.

| 化 合 物 | ID ₅₀ (mg/Kg) |
|----------|--------------------------|
| 本発明化合物 | 12 |
| 塩酸ジルチアゼム | > 30 |

本発明化合物は少量で肺栓塞死を抑制し、優れた血小板凝集阻害作用を有する事が認められた。

c) カルシウム拮抗作用

盲腸紐の平滑筋における活動電位はカルシウムイオンに依存するので、この平滑筋標本はカルシウム拮抗剤の薬効検定に有用である。本発明化合物のカルシウム拮抗効果を、モルモットの盲腸紐を用い調べた。

(実験および結果)

ハートレー系雄性モルモット(体重300～400g)を換殺後、盲腸紐を摘出し長さ約1.5cmの標本を作製した。これを30℃のKrebs-Hensleit液を含む20mlの浴内に懸垂し、95%O₂ + 5%CO₂の混合ガスを通気した。標本は下端を固定し、上端をFDビックアップ(日本光電製)に連結して、その等尺性張力変化をレコーダーに記録した。静止時張力は1gとした。

標本を60分間安定させた後、液をCa⁺⁺-free液(エチレングリコールビス(β-アミノエーテル)-N,N,N,N-四酢酸1mMを含む)で置換し、さらに20分後Ca⁺⁺-free-高K⁺液で置換してCa⁺⁺(10⁻⁴～3×10⁻³M)を累積的に添加し、濃度-収縮曲線を求めた。2回目以後はCa⁺⁺-free液下でのみの操作を行った。

薬物は15分前処置とし、薬物のCa⁺⁺収縮拮抗作用様式からpA₂値(Ca⁺⁺の濃度-収縮曲線を2倍右へ平行移動させる薬物のモル濃度の-log値)を算出した。

本発明化合物のpA₂値(4例の平均値)は7.19

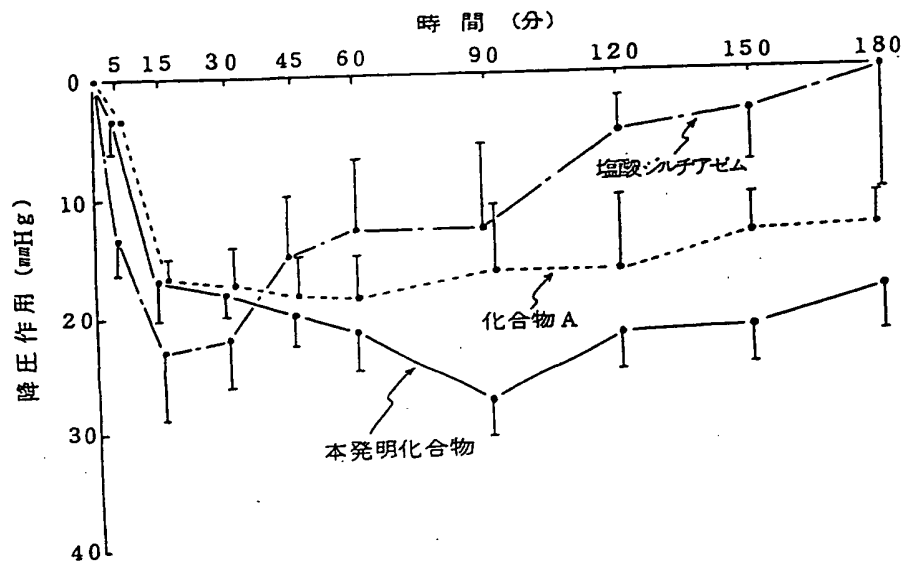
であり、非常に優れたカルシウム拮抗作用を示した。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明化合物、化合物Aおよび塩酸ジルチアゼムの降圧効果の経時的変化を示すグラフである。横軸は時間(単位:分)縦軸は降圧作用(単位:mmHg)を示す。本発明化合物投与例は——で、化合物A投与例は---で、塩酸ジルチアゼム投与例は——で示した。図中の各Iは標準誤差を示す。

出願人 参天製薬株式会社
代理人 滝川 敏 雄

第 1 図



手続補正書 (自発)

昭和60年10月2/日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第187169号

2. 発明の名称

ベンゾチアゾリン誘導体およびそれを主成分とする循環器官用薬剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

参天製薬株式会社

代表者 三田 周

4. 代理人

〒560 大阪府豊中市刀根山6丁目3の12
TEL 06-855-0604
弁理士(7230) 滝川 敏雄

5. 補正命令の日付

自発のためありません

6. 補正の対象

明細書発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第5頁第10行と第11行の間に次の文を挿入する。

「光学活性体はラセミ体より公知の方法を利用して得る事ができる。例えば、L-又はD-リンゴ酸等の光学活性有機酸を用いる光学分割方法、セルローストリアセテートを用いたカラムクロマトグラフィーで光学分割する方法(G. Hesse, R. Hagel, Chromatographia, 6, 277 (1973)) が挙げられる。」

(2) 明細書第8頁第8行と第9行の間(実施例1の末尾)に次の文を挿入する。

「(光学分割方法)

1) ラセミ体(3.0g)のクロロホルム溶液を微結晶性セルローストリアセテート(Chromatographia, 6, 277 (1973))の方法に従い調製)740gを充填したカラムに注入し、95%エタノールで溶出した後塩酸で処理して(+) 一体(1.0g)及び(-) 一体(0.9g)をそれぞれ

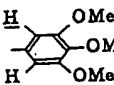
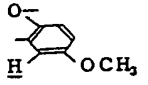
塩酸塩として得た。

(+) 一体・塩酸塩

 $[\alpha]_D^{25} + 44.6.9^\circ (c=1.1, \text{クロロホルム})$
IR (KBr, cm^{-1})

1664, 1589, 1496, 1462, 1424,

1377, 1275, 1236, 1207, 1121

NMR (CDCl₃, δ)1.65~2.47 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),2.24 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),2.85 (3H, br s, $-\text{N}<\text{CH}_3$),2.98~3.42 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$),3.59 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),3.75 (9H, s, $-\text{OCH}_3 \times 3$),4.03 (2H, br t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),6.43 (2H, s, ),6.48~6.64 (1H, m, ),6.65~7.18 (6H, m, C_2-H 及びアロマチックH),7.48~8.20 (1H, m, C_4-H),

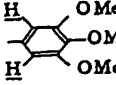
12.05~12.82 (1H, br, HCl)

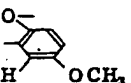
(-) 一体・塩酸塩

 $[\alpha]_D^{25} - 44.1.2^\circ (c=1.0, \text{クロロホルム})$ IR (KBr, cm^{-1})

1663, 1589, 1493, 1460, 1423,

1376, 1274, 1235, 1207, 1120

NMR (CDCl₃, δ)1.64~2.54 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),2.25 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),2.86 (3H, s, $-\text{N}<\text{CH}_3$),3.01~3.48 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$),3.60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),3.77 (9H, s, $-\text{OCH}_3 \times 3$),4.03 (2H, br t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),6.42 (2H, s, ),

6.48~6.64 (1H, m, ) ,

6.65~7.21 (6H, m, C₂-H及びアロマチックH) ,

7.50~8.20 (1H, m, C₄-H) ,

10.00~13.00 (1H, br, HCl)

2) ラセミ体 (1.16g) 及びL-リンゴ酸

(1.34g) をアセトン (20ml) に溶解し、シクロヘキサン (15ml) を加え室温で攪拌する。3日後、析出した結晶をろ取し、アセトン-シクロヘキサンより再結晶して(-) 体のL-リンゴ酸塩 0.54g を得る。

融点 67~75℃

$[\alpha]_D^{25} -378.5^\circ$ (c=1.1, クロロホルム)

IR (KBr, cm⁻¹)

3392, 1663, 1588, 1492, 1459,

1422, 1376, 1320, 1274, 1235,

1207, 1118

NMR (CDCl₃, δ)

圧縮し、残渣をクロロホルムに溶解後1規定水酸化ナトリウム溶液次いで飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水後減圧蒸縮する。残渣をアセトン (10ml) に溶解し、D-リンゴ酸 (1.34g) を加える。D-リンゴ酸が溶解した後、シクロヘキサン (7.5ml) を加え室温で攪拌する。2日後、析出した結晶をろ取し、アセトン-シクロヘキサンより再結晶して(+) 体のD-リンゴ酸塩 0.59g を得る。

融点 69~76℃

$[\alpha]_D^{25} +381.2^\circ$ (c=1.0, クロロホルム)

IR (KBr, cm⁻¹)

3390, 1663, 1587, 1492, 1460,

1422, 1377, 1321, 1272, 1234,

1205, 1117

NMR (CDCl₃, δ)

1.55~2.34 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N<),

2.23 (3H, s, -COCH₃),

2.26~3.51 (8H, m, -CH₂NCH₂CH₂-及びリンゴ酸部分-CH₂-),

1.59~2.36 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N<),

2.21 (3H, s, -COCH₃),

2.27~3.48 (8H, m, -CH₂NCH₂CH₂-及びリンゴ酸部分-CH₂-),

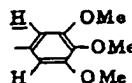
2.82 (3H, s, -N<CH₃),

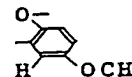
3.60 (3H, s, -OCH₃),

3.77 (9H, s, -OCH₃×3),

3.90~4.17 (2H, m, -OCH₂-),

4.27 (1H, t, J=7.0 Hz, リンゴ酸部分-CH-),

6.40 (2H, s, ) ,

6.53 (1H, m, ) ,

6.68~7.12 (6H, m, C₂-H及びアロマチックH) ,

7.40~8.23 (1H, m, C₄-H) ,

7.72 (3H, br s, -CO₂H×2及び(-)-OH)

(-) 体のL-リンゴ酸塩を得た後の母液を液

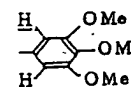
2.80 (3H, s, -N<CH₃),

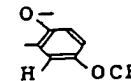
3.59 (3H, s, -OCH₃),

3.79 (9H, s, -OCH₃×3),

3.90~4.16 (2H, m, -OCH₂-),

4.28 (1H, t, J=7.0 Hz, リンゴ酸部分-CH-),

6.42 (2H, s, ) ,

6.51 (1H, m, ) ,

6.70~7.15 (6H, m, C₂-H及びアロマチックH) ,

7.35~8.20 (1H, m, C₄-H) ,

7.83 (3H, br s, -CO₂H×2及び(-)-OH)

上記の方法で得られた(-) 及び(+) 体のL-及びD-リンゴ酸塩は常法により遊離の(-) 及び(+) 一体とすることができる。J

以上